



TITLE:

膀胱全摘除術後にみられた上部尿路移行上皮癌の検討

AUTHOR(S):

林, 祐太郎; 多和田, 俊保; 安藤, 裕

CITATION:

林, 祐太郎 ...[et al]. 膀胱全摘除術後にみられた上部尿路移行上皮癌の検討. 泌尿器科紀要 1992, 38(9): 1015-1019

ISSUE DATE:

1992-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/117655>

RIGHT:

膀胱全摘除術後にみられた上部尿路移行上皮癌の検討

名古屋市立城西病院泌尿器科 (部長: 安藤 裕)

林 祐太郎*, 多和田俊保, 安藤 裕**

TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE UPPER
URINARY TRACT FOLLOWING TOTAL
CYSTECTOMY FOR BLADDER CANCER

Yutaro Hayashi, Toshiyasu Tawada and Yutaka Ando

From the Department of Urology, Nagoya City Josai Hospital

From 1975 to 1990, we treated 118 patients with urinary epithelial cancer, including 100 with primary bladder cancer, 13 with primary upper urinary tract cancer, and 5 with both diseases. Thirty-five patients with primary bladder cancer underwent total cystectomy. Upper urinary tract urothelial cancer developed in 4 patients (4.0%) and was detected only after cystectomy. Three patients had multiple bladder tumors before cystectomy and recurrent tumors under long-term bladder-preserving treatment. The other patient had had cystectomy for the primary bladder lesion. Our present policy is to perform urinary cytology once a month and intravenous urography once a year in patients with bladder cancer for early detection of secondary upper urinary tract cancer.

(Acta Urol. Jpn. 38: 1015-1019, 1992)

Key words: Bladder cancer, Total cystectomy, Upper urinary tract cancer

緒 言

尿路上皮癌は移行上皮に被われた腎盂、尿管、膀胱、尿道に多中心性に発生するという特徴を有し、腎盂尿管癌 (以下、上部尿路癌と記す) と膀胱癌の同時発生や上部尿路癌の治療後に膀胱癌が発生することは稀ではないが、膀胱癌が先行した後に上部尿路癌の発生をみることは少ない¹⁾。著者らは原発性膀胱癌 100 例中 35 例に膀胱全摘除術を施行し、4 例に上部尿路癌の発生を認めた。これらの症例に対する治療と組織学的所見、経尿道的手術の回数などを調べ、膀胱癌と上部尿路癌との関係を臨床的に検討した。

対 象 と 方 法

著者らは 1975 年から 1990 年までの約 15 年間に、名古屋市立城西病院において尿路上皮癌 118 例を経験した。発生部位によって分類すると、原発性膀胱癌が 100 例、原発性上部尿路癌が 13 例、上部尿路癌と膀胱癌の同時

発生が 5 例であった。膀胱全摘除術後の 35 例中、上部尿路癌の発生を 4 例に認めた (1 例は両側の上部尿路に癌が発生した)。原発性上部尿路癌治療後に膀胱癌が認められた症例は 13 例中 1 例であった。原発性膀胱癌 100 例を治療法別に分類すると group I; 初期治療として膀胱全摘除術を施行したもの (25 例), group II; TUR-Bt などの膀胱保存的治療後に膀胱全摘除術を施行したもの (10 例), group III; TUR-Bt, 膀胱部分切除術, 膀胱内薬剤注入療法などの膀胱保存的治療を施行したもの (65 例) となった。膀胱癌治療後に上部尿路に癌が再発した 4 例はすべて膀胱全摘除術後のものであり、1 例は group I に、3 例は group II に属した。そこで膀胱癌治療後に上部尿路癌の発生を認めた 4 例の臨床経過をまとめ、膀胱癌に続発する上部尿路癌発生の risk factor について検討した。

また上記の 4 例の病理組織については、膀胱癌取扱い規約と腎盂尿管癌取扱い規約に従って再検討を行った。

なお膀胱癌に対する膀胱全摘除術の適応は、術前の画像診断や膀胱鏡所見から浸潤性膀胱癌と診断され、遠隔転移のない症例および表在性膀胱癌で経尿道的手

* 現: 名古屋市立大学泌尿器科学教室

** 現: 名古屋市立東市民病院泌尿器科

Table 1. Clinical course of patients with the development of upper urinary tract cancer (before and after cystectomy)

No.	Case	Age	Sex	First Symptom ~Cystectomy		Cystectomy ~Development of upper urinary tract cancer		Prognosis
				Duration	TUR-Bt (times)	Duration	First chance for diagnosis	
1	K.I.	53	M	3Y5M	4	4Y5M	IVU	Dead, 1Y3M
2	U.O.	71	F	8M		1Y10M	Gross hematuria	Dead, 6M
3	S.S.	72	M	1Y10M	2	6Y2M	Urinary cytology	Alive, 1Y4M
4	Y.O.	55	M	8Y	5	(R) 1Y5M (L) 1Y11M	IVU Urinary cytology	Alive, 1Y1M

(R; right upper urinary tract cancer, M; months)
(L; left upper urinary tract cancer, Y; years)

術を頻回に行った症例,あるいは多発性に再発した症例とした。

結 果

1) 膀胱全摘除術後に上部尿路癌の発生した症例の術前・術後の臨床経過

初発症状出現から膀胱全摘除術までの期間はそれぞれ8カ月, 1年10カ月, 3年5カ月, 8年とさまざまであった。またこの間に症例2(8カ月)を除く3例では1年10カ月から8年の間に経尿道的手術や膀胱内薬剤注入療法, 膀胱部分切除術などの膀胱保存的治療がくり返された(Table 1)。

膀胱全摘除術後, 上部尿路癌の発生が認められるまでの期間はそれぞれ1年5カ月(症例4の右側上部尿路), 1年10カ月, 1年11カ月(症例4の左側上部尿路), 4年5カ月, 6年2カ月であり, 術後比較的早期に認められた2症例と長期経過後の2症例に分れた(Table 1)。

これら4例(1例は異時性の両側例のため5腎)の上部尿路癌の診断の根拠となったのは静脈性尿路造影における腎盂の不整像が2腎, 尿細胞診の陽性化が2腎, 肉眼的血尿が1腎であった。

これらの上部尿路癌に対する治療法は, 4例とも尿管を可及的下方で結紮切断する腎摘除術であった。上部尿路癌に対する治療(腎摘除術)後, 症例1は1年3カ月後を, 症例2は6カ月後に両症例とも肝転移, 癌性腹膜炎で死亡した。症例3は腎摘除術後1年4カ月が経過しているが, 再発や転移の兆候はない。症例4は右腎摘除術後6カ月目に左腎盂癌が認められたため, 左腎瘻造設下に経皮的腎盂癌切除術を施行した。7カ月を経た現在新たな再発はない。

2) 膀胱内の腫瘍の数と上部尿路癌発生との関係

膀胱全摘除術を施行した35例のうち膀胱内の腫瘍数が単発であったものは13例で, 多発例は22例であっ

た。単発例で上部尿路癌が発生した症例はなく, 多発例にのみ上部尿路癌の発生が認められた。

3) 経尿道的手術の回数と上部尿路癌発生との関係

過去15年間に当院で膀胱全摘除術を施行した35例中, 初回治療として膀胱全摘除術を施行した症例は25例あり, この中で術後に上部尿路癌が発生したのは1例であった。膀胱全摘除術までの間に経尿道的手術が施行された症例は10例で, 経尿道的手術の回数と上部尿路癌発生との関係を検討したところ, 経尿道的手術が1回のみの5例のうち, 膀胱全摘除術後に上部尿路癌が発生した症例はなく, 経尿道的手術が2回以上行われた5例のうち3例に上部尿路癌の発生が認められた。

4) 初回経尿道的手術から膀胱全摘除術までの期間と上部尿路癌発生との関係

保存的治療後膀胱全摘除術に至った10例において, 初回経尿道的手術から膀胱全摘除術までの期間が1年以内と1年以上とに分類したところ, 1年以内の5例には上部尿路癌発生例はなく, 1年以上の5例中3例に上部尿路癌が認められた。

5) 膀胱癌と続発性上部尿路癌の病理組織

膀胱癌と続発した上部尿路癌との病理組織学的検討を行った。膀胱癌と続発した上部尿路癌の組織型は4例5腎とも移行上皮癌であった。組織学的異型度が膀胱癌の病理結果と一致したのが2腎, それよりもlow gradeであったのが2腎, high gradeであったのが1腎であった。深達度は膀胱癌の病理結果と一致したのが1腎, それよりもlow stageであったのが2腎, high stageであったのが2腎であった。なお組織学的に膀胱または腎盂に壁内静脈侵襲の認められた症例および膀胱全摘除術時にリンパ節転移を認めた症例はなかった(Table 2)。

Table 2. Histopathology

No.	Case	Bladder cancer			Upper urinary tract cancer		
1	K.I.	TCC	G3	pT3a	TCC	G2	pT3
		INF γ	ly1	v(-)	INF β	pL1	pV0
2	U.O.	TCC	G2	pT1a	TCC	G2	pT3
		INF α	ly1	v(-)	INF α	pL0	pV0
3	S.S.	TCC	G2	pT1a	TCC	G3	pT3
		INF α	ly0	v(-)	INF β	pL0	pV0
4	Y.O.	TCC	G3	pT4	TCC	G3	pT2
		INF β	ly0	v(-)	INF γ	pL1	pV0
					TCC	G1=G2	pT1
					INF α	pL0	pV0

考 察

上部尿路癌手術後の膀胱内再発は臨床の場で比較的良好に経験するもので、中村らは20~40%¹⁾の症例が1年から2年の間に膀胱に再発をきたしていると報告している。一方、膀胱癌手術後に上部尿路に癌が発生するのは稀な病態とされていたが、膀胱癌の長期観察例の増加とともに看過しえない頻度で発生することが明らかにされてきた。膀胱癌治療後の上部尿路癌の発生率は0.26%~5.9%²⁾、膀胱全摘除術後の上部尿路癌の発生率は0.47%⁴⁾~8.5%⁵⁾と報告されている。当院における過去15年間の膀胱癌100例のうち、膀胱癌治療後に上部尿路癌の発生を認めたのは4例(4%)であり、諸家の報告にはば一致するが、膀胱全摘除術後の発生率は11.4%(35例中4例)とやや高率であった。

膀胱癌治療後の経過観察中にみられる上部尿路癌の発生病理として Affre ら⁶⁾は、1) direct extension along the mucosa, 2) extension by lymphatic metastasis, 3) multicentricity, 4) implantation by VUR という4項目の仮説を唱えているが、一般に後2者が有力とされ、議論の対象になっている。

多中心性発生説は Sharma ら⁷⁾の報告以来有力な説とされており、Zincke ら⁸⁾、Malkowicz ら⁹⁾は膀胱全摘除術後に上部尿路癌の発生を認めた膀胱癌のうち、おのおの29%、60%の割合で摘除膀胱の尿管断端に癌浸潤が認められていたと報告している。また膀胱癌治療後に上部尿路癌の発生を認めた症例のうち、Zincke ら⁸⁾は79%、Oldbring ら¹⁰⁾は82%、吉村ら¹¹⁾は61%に初発時あるいは経過中に膀胱内に multiple tumor を認めていたと報告している。著者らの検討では膀胱全摘除術35例中単発例は13例で、膀胱全摘除術後に上部尿路癌が認められた症例はなく、多発例22

例中4例に上部尿路癌の発生が認められた。また膀胱全摘除術までに行った経尿道的手術の回数の多い症例に上部尿路癌が発生しやすいという著者らの検討結果は異所性多発のみならず、異時性多発が上部尿路癌続発のための risk factor であることを示唆するものと考えられた。

さらに多中心性発生説を支持するものに CIS の存在が挙げられる。Zincke ら⁸⁾は膀胱全摘標本に CIS が認められた55例中5例(9.1%)に、Hastie ら¹²⁾は同様な50例中4例(8.1%)に上部尿路癌の続発がみられ、有意差はないものの CIS が存在しなかった症例に比べて高率に上部尿路癌が認められたと報告している。著者らは膀胱全摘標本の mapping を十分に行っていないため CIS の問題については検討できなかったが、risk factor として重要な意味を持つ CIS の存在を明らかにすることは、膀胱全摘症例の術後の経過観察を行う上で欠かすことはできないと思われる。

腫瘍細胞の VUR による上部尿路への播種説は McDonald¹³⁾による動物実験によって明らかにされた。膀胱癌で TUR-Bt 術後に VUR が認められた症例中の上部尿路癌の発生頻度は、Amar ら¹⁴⁾によると6.4%、Mateos ら³⁾によると19.7%であり、VUR 陰性例に比べそれぞれ15倍、22倍の発生率を示すと報告されている。

著者らの経験した4例のうち、膀胱全摘除術後4年以上を経て上部尿路癌の認められた2例と前治療に TUR-Bt が行われることなく膀胱全摘除術が行われた1例については VUR による implantation は考えにくく、移行上皮癌に特異な multicentricity によるものと考えられる。残る1例については上部尿路癌が膀胱全摘除術後比較的早期に認められていることを考慮すると、膀胱全摘除術時にはすでに上部尿路癌が存在していたことも推察でき、VUR による implantation によって引き起こされた可能性も否定できないと思われる。いずれにせよ著者らは上部尿路癌の発生病理は multicentricity によるものと考えるが、TUR-Bt 術後に VUR が認められた場合、上部尿路癌発生の high risk case となることは否定しえない。それゆえ TUR-Bt 後に排尿時膀胱造影を行って VUR の有無を確認しておくことは重要なことと思われる。

著者らの経験した4例5腎の病理組織学的所見を膀胱の原発巣と比較したところ、組織学的異型度や深達度については両者の間に特徴的な傾向は認められず、組織像から上部尿路に続発するための risk factor を

導き出すことはできなかった。

膀胱癌治療後に発生する上部尿路癌の high risk group を確実に把握できない以上、著者らは膀胱癌治療後に発生する上部尿路癌の早期診断のために1カ月に1度の尿細胞診^{15,16)}と1年に1度の静脈性尿路造影⁸⁾を routine に施行することになっている。

稿を終えるにあたり、御指導ならびに御校閲を賜りました名古屋市立大学泌尿器科学教室の大田黒和生教授、津ヶ谷正行講師に深謝致します。

文 献

- 1) 中村 順, 新家俊明, 小川隆敏, ほか: 当教室で経験した尿路上皮腫瘍の内, 上部尿路腫瘍96例における臨床統計的考察. 日泌尿会誌 75: 459-466, 1984
- 2) Batata M and Grabstald H: Upper urinary tract urothelial tumors. Urol Clin North Am 3: 79, 1976
- 3) Mateos JAD, Gassol JMB, Redorta JP, et al.: Vesicoureteric reflux and upper tract transitional cell carcinoma after transurethral resection of superficial bladder carcinoma. J Urol 138: 49-51, 1987
- 4) 新家俊明, 森本鎮義, 上門康成, ほか: 膀胱癌が先行したのちに発生した上部尿路上皮腫瘍の検討. 泌尿紀要 33: 844-851, 1987
- 5) Mufti GR, Gove JRW and Riddle PR: Nephroureterectomy after radical cystectomy. J Urol 139: 588-589, 1988
- 6) Affre J, Michel JR, de Peyronnet R, et al.: Secondary foci of primary tumors of the bladder in the upper urinary tract. Urol Radiol 3: 7-12, 1981
- 7) Sharma TC, Melamed MR and Whitmore WF: Carcinoma in situ of the ureter in patients with bladder carcinoma treated by cystectomy. Cancer 26: 583-587, 1970
- 8) Zincke H, Garbeff PJ and Beahrs JR: Upper urinary tract transitional cell cancer after radical cystectomy for bladder cancer. J Urol 131: 50-52, 1984
- 9) Malkowicz SB and Skinner DG: Development of upper tract carcinoma after cystectomy for bladder carcinoma. Urology 36: 20-22, 1990
- 10) Oldbring J, Grifberg I, Mikulowski P, et al.: Carcinoma of the renal pelvis and ureter following bladder carcinoma: frequency, risk factors and clinicopathological findings. J Urol 141: 1311-1313, 1989
- 11) 吉村一宏, 友岡義夫, 前田 修, ほか: 膀胱癌治療後に発生した上部尿路癌の検討. 日泌尿会誌 81: 1362-1366, 1990
- 12) Hastie KJ, Hamdy FC, Collins MC, et al.: Upper tract tumours following cystectomy for bladder cancer. Is routine intravenous urography worthwhile? Br J Urol 67: 29-31, 1991
- 13) McDonald DF and Lund RR: The role of urine in vesical neoplasm. Experimental confirmation of the urogenous theory pathogenesis. J Urol 71: 560-570, 1954
- 14) Amar AD and Das S: Upper urinary tract transitional cell carcinoma in patients with bladder carcinoma and associated vesicoureteral reflux. J Urol 133: 468-471, 1985
- 15) Soloway MS, Myers GH, Burdick JF, et al.: Ileal conduit exfoliative cytology in the diagnosis of recurrent cancer. J Urol 107: 835-842, 1972
- 16) Lindell O and Lehtonen T: Upper urinary tract transitional cell carcinoma after total cystectomy for bladder cancer. Ann Chir Gynaecol 74: 288-293, 1985

(Received on January 24, 1992)
(Accepted on May 9, 1992)

Editorial Comment

尿路上皮腫瘍の多発性については臨床的にも興味ある事実が少なくない。たとえば、上部尿路上皮腫瘍の約半数に膀胱腫瘍が同時性あるいは異時性に発生するが膀胱腫瘍の治療の後で上部尿路腫瘍が発生するのは非常に稀である。

著者らは100例の膀胱腫瘍治療後に4例(4%)の上部尿路上皮腫瘍を経験しており、全例膀胱全摘後の症例である。全摘症例のなかで2回以上TURを受けたことのある5例のうち、3例に上部尿路上皮腫瘍

の発生をみている。さらに膀胱腫瘍単発例には1例も上部尿路上皮腫瘍の発生がないのに、多発例22例中4例に上部尿路上皮腫瘍が発生していることから著者らは multicentricity を重視している。

多くの泌尿器科医(筆者も含めて)は経験的にも尿路腫瘍は polyclonal であると考えている。最近, Sidransky ら¹⁷⁾は興味ある論文を発表した。すなわち、女性4例の多発性膀胱腫瘍について、それぞれの腫瘍において同一のX染色体が不活化されているのに対し

正常膀胱粘膜では random pattern で不活化されていることを確認し, 膀胱癌は monoclonal origin であると結論づけた. さらに複数個の腫瘍で染色体 9q 上の同一 allele が同じ個体であれば同じように欠損していることから, ある遺伝子の変化を受けた細胞が migrate して膀胱内に多発性腫瘍をつくったのではないかと述べている. 発癌遺伝子あるいは癌抑制遺伝子に異常が生じた単一幹細胞が膀胱内を migrate することは考えられないでもないが, 上部尿路に migrate するには, 一時的にでも VUR がなければ稀なことであろう. 従って膀胱腫瘍の治療後に上部尿路に腫瘍が発生する頻度の低さが頷ける. また, このよ

うな場合は polyclonal かも知れない.

今後この様な分子生物学的手法を用いることによって, この論文が問題提起している膀胱腫瘍治療後の上部尿路上皮腫瘍の発生に関して何らかの知見がえられるものと期待される.

文 献

- 1) Sidransky D, Frost P, Von Eschenbach A, et al.. Clonal origin of bladder cancer. N Engl J Med 326: 737-740, 1992

京都大学医学部泌尿器科学教室

吉田 修